综述
Review

微囊藻毒素对人群消化系统健康影响的流行病学研究进展

易细平，文聪，黄飞羽，郭健，杨飞

中南大学湘雅公共卫生学院，湖南 长沙 410000

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.19100

基金项目
国家自然科学基金面上项目（81773393）；
国家自然科学青年基金项目（81502787）

作者简介
易细平（1993—），女，硕士生；
E-mail：1104330774@qq.com

通信作者
杨飞，E-mail：phfyang@csu.edu.cn

利益冲突 无申报
收稿日期 2019-02-27
录用日期 2019-06-28

文章编号 2095-9982(2019)09-0879-05
中图分类号 R12
文献标志码 A

▸引用
易细平，文聪，黄飞羽，等.微囊藻毒素对人群消化系统健康影响的流行病学研究进展[J].环境与职业医学，2019，36（9）：879-883.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19100

Funding
This study was funded.

Correspondence to
YANG Fei, E-mail: phfyang@csu.edu.cn

Competing interests None declared
Received 2019-02-27
Accepted 2019-06-28

▸To cite
YI Xi-ping, WEN Cong, HUANG Fei-yu, et al. Epidemiologic advances in effects of microcystins exposure on human digestive system[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(9): 879-883.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19100

摘要：

水体富营养化导致蓝藻水华发生日益频繁，藻类水华的主要危害之一是微囊藻毒素（microcystins，MCs）的产生。MCs是一类在蓝藻水华时检出频率最高、含量最多和造成危害最严重的藻毒素，其化学性质稳定，难以去除，对饮用水安全和人类健康已构成严重的威胁。MCs可通过饮水、饮食以及娱乐用水等多种途径进入并累积在机体内，其中经口摄入是蓝藻毒素暴露的最主要途径。MCs经口摄入进入消化道后，在胃肠道进行吸收转运，对胃肠道的结构和功能造成损害。现有的研究表明，MCs在消化系统疾病的发生发展中起着十分重要的作用。急性暴露于被MCs污染的水和食物可导致恶心、呕吐和腹泻等胃肠道症状，低剂量的慢性暴露可导致胃肠炎，甚至可能诱发胃癌和肠癌。经胃肠道吸收后的MCs大部分通过门静脉系统到达肝脏，导致肝脏损伤以及肝癌的发生。该文总结MCs在消化系统中吸收转运和蓄积的机制，概述其所致消化系统疾病（尤其是胃肠道疾病）的流行病学研究进展，为深入研究MCs与消化系统疾病关系提供思路。

关键词：微囊藻毒素；胃肠炎；胃肠癌；肝损伤；肝癌；流行病学

Epidemiologic advances in effects of microcystins exposure on human digestive system *YI Xi-ping, WEN Cong, HUANG Fei-yu, GUO Jian, YANG Fei* (*Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha, Hunan* 410000*, China*)

Abstract:

The eutrophication in waters has led to frequent occurrence of cyanobacterial blooms. One of the main hazards of algal blooms is the production of microcystins (MCs). MCs are a class of most frequent, abundant, and toxic algal toxins detected in cyanobacterial blooms. They are chemically stable and difficult to remove, posing a serious threat to drinking water safety and human health. MCs can enter and accumulate in the body through various ways such as drinking water, diet, and recreational water, among which oral intake is the most important route for cyanobacterial toxin exposure. After ingestion into the digestive tract, MCs are absorbed and transported in the gastrointestinal tract, causing damage to the structure and function of the gastrointestinal tract. Existing research shows that MCs play an important role in the development of digestive diseases. Acute exposure to water and food contaminated with MCs can cause gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, and diarrhea. Low doses of chronic MCs exposure can cause gastroenteritis and may even induce gastric and intestinal cancer. Most of the MCs after gastrointestinal absorption reach the liver through the portal vein system, leading to liver damage and liver cancer. Through summarizing the mechanisms about absorption and accumulation of MCs in the digestive system, and reviewing epidemiological studies on the effects of MCs on digestive diseases, especially gastrointestinal diseases, this paper provided an insight for further study on the relationship between MCs and digestive diseases.

Keywords: microcystins; gastroenteritis; gastrointestinal cancer; liver injury; liver cancer; epidemiology

随着水体富营养化加剧，蓝藻水华现象日趋严重。其产生的微囊藻毒素（microcystins，MCs）可通过饮水、饮食以及娱乐用水等多种途径进入并累积在机体，产生肝毒性、胃肠毒性、肾毒性、生殖毒性以及免疫毒性等毒性效应[1-2]。世界卫生组织（WHO）为保证居民饮用水安全，制定了饮用水水质标准中微囊藻毒素-LR亚型（microcystin-LR，MC-LR）的限量值为1 μg/L，我国于2006年规

定 MC-LR 为饮用水水质必检项目之一。随着对 MCs 与人群健康效应研究的深入，越来越多的证据[3-5]表明，MCs 与消化道疾病密切相关，但不同研究结果之间存在差异，至今未能得出明确的结论。本文概述了 MCs 暴露与人群消化系统疾病（尤其是胃肠道疾病）的流行病学研究进展，为进一步研究 MCs 与消化系统疾病关系提供思路。

1 MCs 的结构与理化性质

MCs 是淡水水体中出现频率最高、分布最广、造成危害最严重的一类具有生物活性的环状七肽化合物，主要由淡水藻类铜绿微囊藻产生[6]。由于多肽中两种可变氨基酸组成的不同，MCs 具有多种异构体。目前已发现 100 余种 MCs 异构体，其中 MC-LR 是分布最广、毒性最强的一种 MCs，其分子式为 $C_{49}H_{74}N_{10}O_{12}$，相对分子质量为 995.2。MCs 易溶于水和甲醇，耐热、耐酸碱，化学性质相当稳定，在自然水体中降解过程十分缓慢，可存在几周甚至几个月[6]。常规自来水处理工艺的混凝沉淀、过滤、加氯、氧化、活性炭吸附等也不能将其有效去除，仅可在某些特殊微生物的作用下被降解[7-8]。

2 MCs 在消化系统内的吸收、转运和蓄积

MCs 可通过多种途径进入机体，经口摄入是蓝藻毒素暴露的最主要途径。MCs 经口摄入后，在胃部有一定程度的吸收，但大部分的 MCs 穿过小肠黏膜屏障被吸收[9]。Zeller 等[10]发现在肠细胞上表达的有机阴离子转运多肽类（organic anion transporting polypeptides，OATP）3A1 和 4A1 具有运输 MCs 能力，能促进 MCs 在肠道的吸收与转运。但有关肠壁细胞中 MCs 累积和代谢的研究非常缺乏。有研究表明鼠李糖乳杆菌 GG、双歧杆菌等肠道微生物具有降解 MCs 的潜力，同时 MCs 也影响肠道微生物的多样性及丰度变化[11]。经胃肠吸收后的 MCs 大部分通过门静脉系统到达肝脏。在肝细胞上表达的 OATP 1B1 和 OATP 1B3 能促进 MCs 在肝脏的转运[10]。MCs 主要通过与谷胱甘肽巯基转移酶（glutathione S-transferase，GST）以及与半胱氨酸（cysteine，Cys）结合，在肝细胞内进行代谢[12]。未排泄出的 MCs 在肝脏中蓄积并对肝细胞造成损伤[13]。

3 MCs 对消化系统危害的流行病学研究

近年来，随着对 MCs 毒性及人群研究的深入，研究者发现 MCs 在消化系统疾病的发生发展中起着十分重要的作用。急性暴露于 MCs 可导致恶心、呕吐和腹泻等胃肠道症状，低剂量的慢性暴露可导致胃肠炎，甚至可能诱发胃癌和肠癌。经胃肠吸收后的 MCs 大部分通过门静脉系统到达肝脏，导致肝脏损伤以及肝癌的发生。也有个别流行病学调查并未发现 MCs 暴露与肠癌、肝癌的发生有关联。

3.1 MCs 与胃肠道疾病

3.1.1 MCs 与胃肠炎 流行病学研究表明，MCs 可导致胃肠炎的发生。1931 年，Miller 等[14]首次报道了 MCs 可能导致机体胃肠炎。由于有机物污染及降水量减少导致藻类水华，沿河的乡镇出现了 8 000~10 000 名急性肠胃炎的患者。调查后发现，致病的原因是饮用水中存在 MCs 的污染。1966 年，Zilberg 等[15]发现津巴布韦的 Harare 市特定的供水区域，儿童每年都会暴发胃肠炎，调查发现胃肠炎爆发的时间刚好与该湖蓝藻死亡时间同步，而该市其他供水区域的儿童并未暴发胃肠炎。推测胃肠炎的暴发与蓝藻死亡所释放的 MCs 有密切关系。之后于 1997 年，Pilotto 等[16]通过前瞻性调查发现娱乐水域中的蓝细菌细胞密度与急性胃肠炎有关。其调查了南澳大利亚、新南威尔士州和维多利亚这 3 个地方的 12 个水上娱乐场所 852 名参与人员的个体健康状况以及娱乐用水接触情况，并根据调查当天有无接触娱乐用水分为暴露组（777 人）与非暴露组（75 人）。结果显示，当人群暴露在蓝藻细胞密度大于 5 000 个 /mL 的水样中超过 1 h，发生急性胃肠炎的相对危险度是未暴露者的 3.44 倍，表明通过接触含有产蓝藻毒素的蓝藻水样会导致人类急性肠胃炎。2006 年，澳大利亚一项关于娱乐水域的前瞻性队列研究也表明，暴露于有毒蓝藻密度 >20 000 个细胞 /mL 的水体，可导致急性症状的发生率增加，包括口腔溃疡、胃肠道和呼吸道症状等[17]。2014 年，Lévesque 等[18]在加拿大开展了类似前瞻性研究，结果显示娱乐接触蓝藻水样与胃肠道症状发生率有关，接触水体中有毒蓝藻密度越大，发生胃肠道症状［腹泻或呕吐或（恶心和发烧）或（腹部痉挛和发烧）］的相对危险度越大，呈现剂量－反应关系。病例报告也显示暴露于含蓝藻的水样可导致急性胃肠炎的发生[19-20]。

3.1.2 MCs 与胃肠癌 迄今为止，关于蓝藻毒素与胃癌的报道较少。现有人群研究表明胃癌的发生与 MCs 的暴露具有一定的联系。2001 年，Falconer 等[21]发现澳大利亚等发达国家胃肠癌的发生与 MCs 的暴露有关。

2003 年，徐明等[22]通过生态流行病学研究方法，分析了饮用水中 MCs 暴露水平与消化道主要恶性肿瘤死亡率的关系，发现饮用水中 MCs 的暴露水平与男性胃癌的标化死亡率呈正相关，表明饮水中 MCs 污染可能与胃癌死亡率的上升有关。2008 年，胡志坚等[23]对福清市水体污染状况与恶性肿瘤死亡率关系进行调查，发现福清市饮用水中 MCs 检测阳性率（46.5%）明显高于永泰县（11.1%），前者胃癌的标化死亡率（32.02/10 万）也高于后者（22.39/10 万），表明 MCs 的暴露是胃癌死亡率增加的原因之一。2014 年，Svirčev 等[24]对癌症的流行病学与蓝藻水华关系进行了研究，发现胃癌发病率的增加可能与饮用水受蓝藻水华影响有关。

人群研究表明大肠癌发病率与浅表水源的 MCs 含量呈正相关。陈坤[25]、郑树[26]等在浙江海宁市开展的人群调查中发现 MCs 的暴露水平与大肠癌的发病率呈正相关。Zhou 等[27]在海宁市选取 408 例大肠癌患者，对其饮水情况进行调查，检测不同饮用水源（井水、自来水、河流水、池塘水）中 MCs 的含量，发现河流水及池塘水中的 MCs 的阳性率及浓度明显高于自来水和井水，饮用河流水及池塘水者的大肠癌发病率明显高于饮用井水和自来水的发病率。饮用自来水、池塘水和河流水人群的大肠癌发病的相对危险度是饮用井水人群的 1.88、7.70、7.94 倍，表明 MCs 可能是大肠癌发病的危险因素之一。2003 年，林玉娣等[28]在江苏省无锡市开展了一项回顾性研究，检测了饮用水中 MCs 水平并收集了暴露人群中消化道肿瘤（包括大肠癌）的死亡率，发现男性大肠癌的死亡率随着饮用水中 MCs 含量的增加而增加。同年，徐明等[22]研究结果显示，饮用水中 MCs 暴露等级与男性肠癌的标化死亡率呈现负相关，与女性大肠癌的标化死亡率之间无相关性，其原因有待进一步研究。2008 年，胡志坚等[23]研究显示，饮用水中 MCs 污染可能与福清市大肠癌的高患病率及死亡率有关。2014 年，Svirčev 等[24]也发现大肠癌的发病率增加与某些地区饮用水水库中的蓝藻水华有关。

3.2 MCs 与肝脏疾病

3.2.1 MCs 与肝损伤 人群研究表明 MCs 暴露可以导致肝损伤。2000 年，连民等[29]在饮水 MCs 对人群健康影响的横断面研究中发现 MCs 暴露组血清谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、γ- 谷氨酰转移酶（γ-glutamyltransferase，GGT）和碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）水平高于对照组。2001 年，穆丽娜等[30]在江苏太湖选择 3 所小学 220 名小学生为研究对象，根据 MCs 暴露水平分为 3 组，结果显示 MCs 暴露组和对照组的 ALT 和 GGT 活力具有显著差异，上述研究均提示长期饮用 MCs 污染的水可能对肝脏有损害作用。陈艳等[31]在无锡市以 248 名学生为研究对象开展了类似研究，发现饮水 MCs 暴露等级与肝脏酶学指标活性之间呈线性趋势。杨坚波等[32]针对渔民饮用水 MCs 污染与肝脏血清酶变化进行研究，选取了无锡市 121 名渔民和 124 名企业工人对照，发现两组谷草转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）、GGT、ALP 水平间具有差异；但上述 MCs 暴露与肝损伤关系研究局限于 MCs 外暴露水平的检测，不能作为人类长期暴露于 MCs 的直接证据。直到 2009 年，Chen 等[33]对巢湖 35 名渔民的血清指标进行了分析，发现血清中 MCs 水平与 ALT、AST 和 ALP 等肝酶指标呈正相关，进一步提示 MCs 的慢性暴露对肝脏有损害作用。2011 年，Li 等[34]在三峡库区开展了 MCs 暴露与儿童肝脏损伤的关系研究，对暴露于 MCs 的儿童（1 322 人）的血清酶活性进行了检测，发现暴露于 MCs 儿童的 AST 和 ALP 水平明显高于未暴露儿童，揭示了长期接触 MCs 可能与三峡库区儿童肝损害有关。同年，Giannuzzi 等[19]发表的病例报告显示暴露于微囊藻毒素污染的水体后，患者肝损伤生物标志物（ALT、AST 和 GGT）活性明显增加。2017 年，Liu 等[1]在西南地区对两乡镇 5 493 名成年人进行社区横断面调查，研究表明 MCs 暴露增加了肝损伤风险。Vidal 等[20]于 2017 年发表的病例报告显示娱乐接触含蓝藻的水样后，患者出现急性肝功能衰竭。

3.2.2 MCs 与肝肿瘤 流行病学研究证据表明 MCs 暴露与肝肿瘤有关。在肝癌高发区海门对 MCs 暴露与肝脏肿瘤的关系进行了广泛的流行病学调查。2001 年，陆卫根等[35]对海门市 1969—1999 年原发性肝癌死亡率趋势及高发因素进行调查，研究结果也显示肝癌高发与饮水中 MCs 污染有关。2001 年，俞顺章等[36]用 Meta 分析的方法对 6 项肝癌病例对照进行研究，发现饮用受 MCs 污染沟塘水的居民患肝癌的合并比数比为 2.46，认为 MCs、乙型肝炎和黄曲霉毒素 3 个环境危险因素组合，可能是我国肝癌高发的原因之一。陈晓东等[37]也对江苏省饮用水 MCs 污染现状与消化道肿瘤的关系进行了研究，结果显示饮用不同水源的肝癌死亡率高低顺序与 MCs 污染程度一致，提示饮用水中 MCs 污染可能与肝癌发生有关联。郁新森等[38]对江苏海门市进行了为期 8 年涉及 83 794 人的队列研

究，运用多变量COX比例风险模型进行分析，结果提示饮用水中MCs污染与原发性肝细胞癌的发生呈正相关。其他地区也陆续开展了相应的流行病学调查。2008年，胡志坚等[23]通过生态流行病学方法对福清市和永泰县的水体污染状况和居民肿瘤发生情况进行研究，发现福清市MCs检测阳性率为46.5%，显著高于永泰县的阳性率（11.0%）。福清市的肝癌标化死亡比是永泰县（对照组）的4倍。2013年，在塞尔维亚进行了蓝藻水华与原发性肝癌关系的生态学研究，研究显示饮用藻类水华水库水的地区，原发性肝癌的发病率显著增加[3]。2017年，Zheng等[4]在重庆西南地区对人类血清MCs与原发性肝细胞癌风险的关系进行了病例对照研究，选择214例新诊断为原发性肝细胞癌的患者和性别、年龄匹配的214例对照者。结果显示，病例组血清MC-LR对原发性肝细胞癌风险的校正*OR*为2.9；且随着血清的MC-LR浓度增加，原发性肝细胞癌的风险增加，呈现一定剂量-效应关系。也有个别研究[5, 22]显示MCs暴露与肝癌的发生没有关联，可能是由于存在生态学谬误所致。

4 结论与展望

综上所述，MCs具有较强的胃肠毒性及肝脏毒性，长期暴露于MCs可能导致胃肠癌、肝癌的发生。近期对MCs致胃肠毒性的流行病学研究较少，前期对MCs与胃肠毒性关系研究的流行病学调查主要是生态学研究与现况研究，病例对照研究与队列研究涉及少，研究结果提示MCs与胃肠道疾病的发生发展有一定的关联，但无法明确MCs与胃肠疾病（尤其胃肠癌）之间的因果关系。MCs致肝脏毒性的人群证据相对较多，前期MCs致肝脏毒性的流行病学研究主要集中于生态学研究与现况研究，为进一步明确两者之间的关系，近期开展了病例对照研究，大部分结果均表明MCs暴露与肝脏毒性有关，但两者之间因果关系的确认还需要进一步的流行病学证据。今后，宜在以下方面开展MCs与消化系统疾病的研究：(1) 对MCs与胃肠毒性关系的流行病学研究，应主要集中于病例对照研究与队列研究上，进一步阐明MCs在胃肠道疾病发生发展中的作用。(2) MCs与肝脏毒性的流行病学研究应加强病例对照研究，并开展队列研究，来阐明两者之间的因果关系。

参考文献

[1] LIU W，WANG L，YANG X，et al. Environmental microcystin exposure increases liver injury risk induced by hepatitis B virus combined with aflatoxin：a cross-sectional study in Southwest China [J]. Environ Sci Technol，2017，51 (11)：6367-6378.

[2] 吕晨，曾惠，王佳，等. 我国水源水与饮用水微囊藻毒素-LR非致癌健康风险研究 [J]. 环境与职业医学，2018，35 (9)：841-848.

[3] SVIRČEV Z，DROBAC D，TOKODI N，et al. Epidemiology of primary liver cancer in Serbia and possible connection with cyanobacterial blooms [J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev，2013，31 (3)：181-200.

[4] ZHENG C，ZENG H，LIN H，et al. Serum microcystin levels positively linked with risk of hepatocellular carcinoma：a case-control study in southwest China [J]. Hepatology，2017，66 (5)：1519-1528.

[5] LABINE M A，GREEN C，MAK G，et al. The geographic distribution of liver cancer in Canada does not associate with cyanobacterial toxin exposure [J]. Int J Environ Res Public Health，2015，12 (12)：15143-15153.

[6] 杨书，杨飞，冯湘玲，等. 非编码RNA在微囊藻毒素-LR致毒中作用的研究进展 [J]. 环境与职业医学，2018，35 (1)：83-88.

[7] YANG F，GUO J，HUANG F，et al. Removal of microcystin-LR by a novel native effective bacterial community designated as YFMCD4 Isolated from Lake Taihu [J]. Toxins，2018，10 (9)：363.

[8] 卢青青，张娟，尹立红，等. 灵菌红素对铜绿微囊藻生长及产毒能力的抑制作用 [J]. 环境与职业医学，2016，33 (2)：97-102.

[9] ITO E，KONDO F，HARADA K I. First report on the distribution of orally administered microcystin-LR in mouse tissue using an immunostaining method [J]. Toxicon，2000，38 (1)：37-48.

[10] ZELLER P，CLÉMENT M，FESSARD V. Similar uptake profiles of microcystin-LR and -RR in an *in vitro* human intestinal model [J]. Toxicology，2011，290 (1)：7-13.

[11] CHEN J，XIE P，LIN J，et al. Effects of microcystin-LR on gut microflora in different gut regions of mice [J]. J Toxicol Sci，2015，40 (4)：485-494.

[12] WU L，WANG S，TAO M，et al. Quantitative analysis of glutathione and cysteine S-conjugates of microcystin-LR in the liver，kidney and muscle of common carp (*Cyprinus carpio*) in Lake Taihu [J]. J Water Health，2017，15 (2)：300-307.

[13] MCLELLAN N L，MANDERVILLE R A. Toxic mechanisms of microcystins in mammals [J]. Toxicol Res，2017，6 (4)：391-405.

[14] MILLER A P，TISDALE E S. Public health engineering：epidemic of intestinal disorders in Charleston，W. Va.，occurring simultaneously with unprecedented water supply conditions [J]. Am J Public Health Nations Health，1931，21 (2)：198-200.

[15] ZILBERG B. Gastroenteritis in Salisbury. European children-a five-year study [J]. Cent Afr J Med，1966，12 (9)：164-168.

[16] PILOTTO L S，DOUGLAS R M，BURCH M D，et al. Health effects of exposure to cyanobacteria (blue-green algae) during recreational water-related activities [J]. Aust N Z J Public Health，1997，21 (6)：562-566.

[17] STEWART I，WEBB P M，SCHLUTER P J，et al. Epidemiology of recreational exposure to freshwater cyanobacteria - an international prospective cohort study [J]. BMC Public Health，2006，6：93.

[18] LÉVESQUE B，GERVAIS M C，CHEVALIER P，et al. Prospective study of acute health effects in relation to exposure to cyanobacteria [J]. Sci Total Environ，2014，466-467：397-403.

[19] GIANNUZZI L，SEDAN D，ECHENIQUE R，et al. An acute case of intoxication with cyanobacteria and cyanotoxins in recreational water in Salto Grande Dam，Argentina [J]. Mar Drugs，2011，9 (11)：2164-2175.

[20] VIDAL F，SEDAN D，D'AGOSTINO D，et al. Recreational exposure during algal bloom in Carrasco Beach，Uruguay：a liver failure case report [J]. Toxins (Basel)，2017，9 (9)：267.

[21] FALCONER I R. Toxic cyanobacterial bloom problems in Australian waters：risks and impacts on human health [J]. Phycologia，2001，40 (3)：228-233.

[22] 徐明，杨坚波，林玉娣，等. 饮用水微囊藻毒素与消化道恶性肿瘤死亡率关系的流行病学研究 [J]. 中国慢性病预防与控制，2003，11 (3)：112-113.

[23] 胡志坚，史习舜，庞春艳，等. 福清市水体污染状况与恶性肿瘤死亡率关系 [J]. 中国公共卫生，2008，24 (7)：799-800.

[24] SVIRČEV Z，DROBAC D，TOKODI N，et al. Epidemiology of cancers in Serbia and possible connection with cyanobacterial blooms [J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev，2014，32 (4)：319-337.

[25] 陈坤，焦登鳌，卢琳，等. 饮水类型与大肠癌发病率关系的研究 [J]. 中国公共卫生学报，1991，10 (6)：324-326.

[26] 郑树. 大肠癌防治现场研究 [J]. 中国肿瘤，2005，14 (6)：352-354.

[27] ZHOU L，YU H，CHEN K. Relationship between microcystin in drinking water and colorectal cancer [J]. Biomed Environ Sci，2002，15 (2)：166-171.

[28] 林玉娣，俞顺章，徐明，等. 无锡太湖水域藻类毒素污染与人群健康关系研究 [J]. 上海预防医学杂志，2003，15 (9)：435-437.

[29] 连民，刘颖，俞顺章，等. 饮水中微囊藻毒素对人群健康影响的横断面研究 [J]. 中华流行病学杂志，2000，21 (6)：437-440.

[30] 穆丽娜，俞顺章，赵金扣，等. 微囊藻毒素对小学生健康影响的流行病学研究 [J]. 中国公共卫生，2001，17 (9)：799-801.

[31] 陈艳，俞顺章，林玉娣，等. 太湖地区饮用水微囊藻毒素与小学生肝功能关系的流行病学调查 [J]. 复旦学报 (医学版)，2002，29 (6)：462-464.

[32] 杨坚波，徐明，林玉娣，等. 渔民饮用水微囊藻毒素污染与肝脏血清酶变化的研究 [J]. 疾病控制杂志，2004，8 (1)：75-76.

[33] CHEN J，XIE P，LI L，et al. First identification of the hepatotoxic microcystins in the serum of a chronically exposed human population together with indication of hepatocellular damage [J]. Toxicol Sci，2009，108 (1)：81-89.

[34] LI Y，CHEN J A，ZHAO Q，et al. A cross-sectional investigation of chronic exposure to microcystin in relationship to childhood liver damage in the Three Gorges Reservoir Region，China [J]. Environ Health Perspect，2011，119 (10)：1483-1488.

[35] 陆卫根，林文尧. 海门市1969—1999年原发性肝癌死亡率趋势及高发因素的探讨 [J]. 交通医学，2001，15 (5)：469-470.

[36] 俞顺章，赵宁，资晓林，等. 饮水中微囊藻毒素与我国原发性肝癌关系的研究 [J]. 中华肿瘤杂志，2001，23 (2)：96-99.

[37] 陈晓东，林萍，吕永生，等. 饮用水源藻类及其毒素污染与消化系统肿瘤的关系 [J]. 中国公共卫生，2003，19 (5)：548-550.

[38] 郁新森，黄培新，秦健，等. 海门市原发性肝细胞癌高发危险因素的队列研究 [J]. 中国预防医学杂志，2006，7 (4)：241-243.

(**英文编辑**：汪源；**编辑**：丁瑾瑜；**校对**：龚士洋)